

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 11-302190

(43)Date of publication of application : 02.11.1999

---

(51)Int.Cl.

A61K 35/84

---

(21)Application number : 10-131099

(71)Applicant : FUJIWARA MICHIIHIRO

HIGAKI MIYATO

WATANABE YASUO

YOSHIMOTO HIROAKI

(22)Date of filing : 24.04.1998

(72)Inventor : FUJIWARA MICHIIHIRO

HIGAKI MIYATO

WATANABE YASUO

OGAMI YUSUKE

EGUCHI FUMIHARU

YOSHIMOTO HIROAKI

---

### (54) MEDICINE FOR IMPROVING DEMENTIA

#### (57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a dementia-improving medicine effective for improving the core syndromes of dementia, free from a side effect, and improving the quality of the life of the patient.

SOLUTION: This dementia-improving medicine contains the extract of *Agaricus blazei*, Murr. as an active ingredient. The fungus body used in the invention is the *Agaricus blazei*, Murr. belonging to the genus *Agaricus*. The methods for culturing the mycelium and the mushroom are especially not limited and can be carried out under the same conditions as those of the same kinds of mushrooms. For example, the fungus body can be cultured in a compost culture medium having a pH of 5.5-7.0, a water content of 55-80% and a C/N ratio of 25-95, and can especially be cultured by maturing a compost comprising sugar cane leaves, sugar cane tip portions and bagasse as raw materials under the above conditions, inoculating the mycelium in the culture medium, covering the inoculated culture medium with loamy soil and subsequently culturing under the irradiation of light.

---

This Page Blank (uspto)

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 22.04.2005

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

This Page Blank (uspto)

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-302190

(43) 公開日 平成11年(1999)11月2日

(51) Int. Cl.<sup>8</sup>  
A 6 1 K 35/84識別記号  
A A MF I  
A 6 1 K 35/84

A A M A

審査請求 未請求 請求項の数 1 F D (全 11 頁)

(21) 出願番号 特願平10-131099

(22) 出願日 平成10年(1998)4月24日

(71) 出願人 598062620  
藤原 道弘  
福岡県福岡市中央区梅光園 2-17-14

(71) 出願人 597138748  
檜垣 宮都  
神奈川県川崎市宮前区犬蔵 2-5-36

(71) 出願人 598062631  
渡辺 泰雄  
東京都練馬区中村南 2-12-3

(71) 出願人 597138759  
吉本 博明  
熊本県人吉市大野町4556-266

(74) 代理人 弁理士 安齋 嘉章

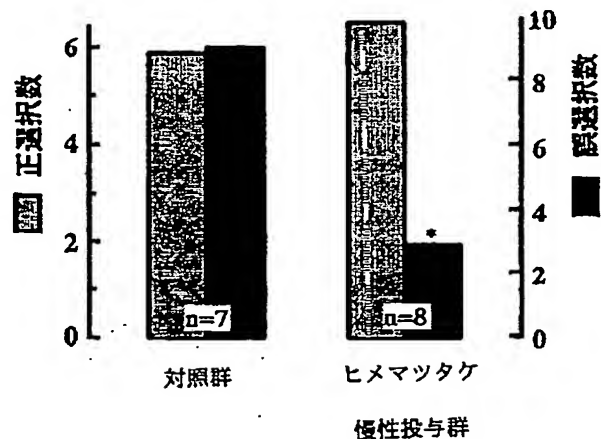
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 痴呆改善薬

(57) 【要約】

【課題】 痴呆の中核症状の改善に有効で、しかも副作用が無く、患者の生活の質を向上させる痴呆改善薬を提供する。

【解決手段】 ヒメマツタケ (*Agaricus blazei*, Murr.) の抽出物を有効成分として含有する。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 ヒメマツタケ(*Agaricus, blazei*, Murr.)の抽出物を有効成分とする痴呆改善薬。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、ヒメマツタケ(*Agaricus, blazei*, Murr.)の抽出物を有効成分とする痴呆改善薬に関する。

## 【0002】

【従来の技術】脳循環不全あるいは脳代謝機能不全により痴呆症状が発現することは知られている。痴呆は、記憶障害、見当識障害などの知的機能の低下を中核症状とし、感情障害(不安、焦燥、躁状態、うつ状態、多幸など)、意志発動性の障害(意欲低下、自発性低下など)、精神症状(幻覚、妄想、作話など)及び問題行動の発現(徘徊、失禁、暴力行為など)を周辺症状とする症候群である。これらを呈する基礎疾患は、脳血管性痴呆、アルツハイマー病など様々であり、発症原因としては脳の器質的障害、より具体的には神経伝達機構の障害であると言われているが、発症原因については未だ不明の部分が多い。現在までのところ、このような痴呆の改善には神経伝達機能の賦活作用、脳内エネルギー代謝や脳血流の改善作用を有する薬物が使用されており、代表的なものとして塩酸ピフェメラン、イデベノン、塩酸アマンタジン、塩酸インデロキサジン、プロベントフィリン、ニセルゴリン、イブジラスト、塩酸ジラゼップなどの脳代謝賦活薬や脳循環改善薬がある。また、周辺症状の改善にはハロペリドール、チアプリド、クロカブラミン、マプロチリン塩酸などの向精神薬が使用されているのが現状である。

## 【0003】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、上述した薬物はいずれもその作用機序に伴い、種々の副作用を発現し、肝機能や腎機能に障害を伴っている患者や高齢者への投与はとくに慎重を要する。さらに、上記の向精神薬は周辺症状のみを改善するにすぎず、中核症状を改善するものではない。本発明は上述した問題点を解決するためになされたものであり、痴呆の中核症状の改善に有効で、しかも副作用が無く、患者の生活の質を向上させる痴呆改善薬を提供することを目的とする。

## 【0004】

【問題点を解決するための手段】本発明者は天然素材を用いた痴呆改善薬について鋭意研究した結果、ヒメマツタケの抽出物が安定した痴呆改善作用を有し、しかも副作用のないことを見出し、本発明を完成した。即ち、本発明はヒメマツタケ(*Agaricus, blazei*, Murr.)の抽出物を有効成分として含有する痴呆改善薬である。本発明で用いられる菌体は、ハラタケ属(*Agaricus*)のヒメマツタケ(*Agaricus, blazei*, Murr.)である。この菌系の培養及びキノコの栽培法は特に限定されるものではなく、同

種のキノコと同様の条件下で培養栽培することが可能である。例えば、本菌体はpH5.5~7.0、含水率55~80%、C/N比25~95の堆肥培地中で培養、栽培することが出来、特にサトウキビの葉、頂頭部、バカスを原材料として、上記の条件で堆肥を熟成化させた後、菌糸体をその培地に接種して植壤土によって覆土処理して、光照射下の条件で栽培することができる。

【0005】また、本発明の抽出物も特に限定されるものではなく、例えば、ヒメマツタケの子実体又は培養菌糸体の水抽出液として、また、液体培地を用いて菌糸体を培養した場合は液体培地のろ液として、さらにはこれらの液体を凍結乾燥させた粉体として得ることができる。通常、1日の服用分は、例えば、ヒメマツタケの子実体の乾燥試料3~10gを80~90℃の熱水400ml~600mlで30~60分間抽出して得ることができ、得られた抽出液は1日3~6回に分けて、食前又は食間に服用することが好ましい。本発明に係る痴呆改善薬は、痴呆の中核症状である記憶障害、見当識障害、などの知的機能の低下を治療・予防する。また、本発明は本来食用に用いられてきたキノコの抽出物を有効成分とするため、副作用が無く、長期連用による弊害は生じない。

## 【0006】

【実施例】以下、本発明の実施例について説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。以下の実施例においては、ヒメマツタケとしてヒメマツタケCJ-01株を用いた。その理由は、栽培や品質管理の方法が確立されており、その結果、もっとも安定した薬理効果の評価が期待できるからである。

## 1. ヒメマツタケ子実体の栽培

サトウキビの葉、頂頭部、バカスを原材料とし、pH6.2、含水率70%、C/N比4.5の状態に熟成した堆肥培地400gを800ml容のポリプロピレン製培養瓶に詰め、オートクレーブで滅菌した。この培養基に菌糸体を接種し30日間培養したヒメマツタケの菌糸体が増殖した培地を栽培用培地に接種し、植壤土によって覆土処理した後、温度20~35℃、湿度80%以上で、500ルクスの光照射下で培養し、栽培30~120日の間に連続的に子実体を得た。

## 2. ヒメマツタケの系統的識別

上記の方法で培養、収穫したヒメマツタケCJ-01株及び他株A並びにBの子実体10gを各々4℃の蒸留水150ml中で3時間攪拌して冷水抽出液を得た。得られた各々の冷水抽出液を、アンホライン(pH3.5~9.5)を含む5%ポリアクリルアミドゲルを使用し、700V、15mA、15Wの条件で3時間、電気泳動した後、活性染色を行い各々のアイソザイムパターンを得た。結果を図1に示す。

## 【0007】3. ヒメマツタケ子実体の成分分析

上記の方法で培養、収穫したヒメマツタケの子実体につ

いて以下のような成分分析を行なった。

(1) 一般分析

ヒメマツタケの子実体を60℃で通風乾燥した後、水分、タンパク質、脂質、炭水化物(糖質、繊維質)及び

灰分の含量を日本食品標準成分表に記載された方法で定量した。結果を表1に示す。

【表1】

ヒメマツタケの一般分析

分析項目	含有率(%)
含水率	14.4
粗タンパク	48.7
脂質	2.7
炭水化物 (糖質)	21.0
(粗繊維)	7.3
灰分	5.9

また、ヒメマツタケ乾燥子実体100gに含まれる無機質を蛍光X線分析装置を用いて定量した。結果を表2に

示す。

【表2】

分析項目	含有量 (100gあたり)
カルシウム	63.2 mg
リン	1065.4 mg
鉄	54.8 mg
ナトリウム	17.2 mg
カリウム	2768.5 mg

(2) ビタミン類

ヒメマツタケ乾燥子実体100gに含まれるビタミン類

を常法に従って、分析した。結果を表3に示す。

【表3】

分析項目	含有量 (100gあたり)
ビタミンB1	290 mg
ビタミンB2	2.70 mg
ナイアシン	16.1 mg
ビタミンC	60.2 mg
ビタミンB12	0.00473 mg

表3から明らかなように、ヒメマツタケ子実体は、キノコ類としては多量のビタミンを含有していた。また、動物性食品に含有されるビタミンB<sub>12</sub>が検出されたことは注目に値する。

#### 【0008】(3) アミノ酸

ヒメマツタケ乾燥子実体をサンプルミルで粉碎した。粉碎したもののうち16メッシュのふるいを透過した粉末30gを秤量し、80℃の蒸留水600mlで1時間加熱抽出した。この熱水抽出液を凍結乾燥し、粉末化した。この粉末（以下、熱水抽出物という。）1mgを70%ギ酸1mlに溶解し、気相加水分解法でアミノ酸へ分解し、アミノ酸分析装置で分析した。その結果、ヒメマツタケにはグルタミン酸、グリシン及びアスパラギンが多く含有されていることが明らかになった。

#### (4) 糖類

熱水抽出物を72%硫酸で加水分解した後、さらに4%硫酸で加水分解し、アルジトールアセテートとしてGC分析して中性糖を定量した。内部標準物質としてはmyo-イノシトールを用いた。結果を表4に示す。熱水抽出物中のウロン酸の定量をm-ヒドロキシビフェニル法により行なった。標準物質としてはグルクロン酸を用いた。その結果、1.7%のウロン酸が検出された。

【表4】

検査項目	組成 (モル比)
ラムノース	0.39 %
フコース	4.47 %
キシロース	0.94 %
マンノース	4.98 %
ガラクトース	23.39 %
グルコース	65.81 %

#### 【0009】(5) メチル化分析

箱守法を2回繰り返し、さらにクーン法を1回い熱水抽出物をメチル化した。メチル化糖に90%のギ酸を加え、100℃で2時間加熱後、0.5N硫酸を加え、100℃で12時間加水分解し、炭酸バリウムで中和した。脱塩後、水素化ホウ酸ナトリウムを加え、室温で一晩放置した。これに無水酢酸-ピリジン混合物（1：1）を加え、100℃で1時間加熱し、アルジトールアセテートとして、ガスクロマトグラフ法により分析を行なった。結果を図2及び表5に示す。図2はメチル化アルジトールアセテートのガスクロマトグラムを示し、表5は図2のクロマトグラムの各々のピークが表すメチル化糖、そのグリコシド結合及び重量百分率を示す。

【表5】



ヒメマツタケ熱水抽出物のメチル化分析

ピークNo.	メチル化糖	グリコシド結合	重量百分率(%)
1	2,3,5-Mes-Ara	T-Ara	0.03
2	2,3,4-Mes-Xyl	T-Xyl	0.25
3	2,3,4-Mes-Fuc	T-Fuc	2.49
4	2,3,4,6-Mes-Glc 及び/又は 2,3,4,6-Mes-Man	T-Glc 及び/又は T-Man	5.22
5	2,3-Mes-Ara 及び/又は 3,4-Mes-Ara	4-Ara 及び/又は 5-Ara	Trac
6	2,3-Mes-Xyl 及び/又は 3,4-Mes-Xyl 及び 2,3,4,6-Mes-Gal	4-Xyl 及び/又は 2-Xyl 及び T-Gal	0.26
7	4-Mes-Deo and 3,4,6-Mes-Hex	2,3-Deo 及び 2-Hex	1.81
8	2,4,6-Mes-Glc 及び 3,4,6-Mes-Man	3-Glc 及び 2-Man	1.51
9	2,3,4-Mes-Glc	6-Glc	29.17
10	2,3,6-Mes-Glc	4-Glc	27.17
11	2,3,4-Mes-Gal	8-Gal	20.72
12	2,4-Mes-Glc	3,6-Glc	2.08
13	2,3-Mes-Glc	4,6-Glc	4.50
14	3,4-Mes-Gal	2,6-Gal	4.50

【0010】(6) 1H-核磁気共鳴スペクトル  
熱水抽出物80mgを重水1mlに溶解し、アセトン  
δ ppm: 5.03 5.24 5.62 5.66

上記の結果から、ヒメマツタケは、グルコースはα(1-4)及びα(1-6)結合しており、プルランと類似した構造を有することが明らかになった。また、ガラクトースはβ(1-6)結合していることが明らかになった。

#### 【0011】4. ヒトに対するヒメマツタケの一般薬理試験

ヒメマツタケのヒトに対する一般薬理作用を確認するため、手術経験、常備薬及び特記事項となる既往歴のない20代及び30代の男性8人を被験者として、ヒト服用

内部標準物質として399.65MHz、70℃で1H-核磁気共鳴スペクトルを得た。結果を図3に示す。

試験を行なった。ヒメマツタケの乾燥子実体をサンプルミルで粉碎し、粉碎した子実体のうち16メッシュのふるいを通した粉末10gを80℃の熱水600mlで1時間抽出し、抽出液を得た。被験者は抽出液600mlを1日3回に分けて服用した。被験者の生活は、これまでの生活暦と同様とした。被験者は服用開始前、服用開始後1ヶ月及び3ヶ月の時点で採血され、採取された血液は一般血液検査、生化学的検査、免疫学的検査に供された。結果を表6～表8に示す。

【表6】

8名の血液生化学検査の平均値

検査項目	単位	服用処置前	服用処置後		基準値
			1ヶ月後	3ヶ月後	
総タンパク	g/dl	6.9	7.0	7.6	6.7-8.3
A/G 比		1.55	1.69	1.74	1.2-2.0
尿素窒素	mg/dl	19	14	13	8-22
クレアチニン	mg/dl	1.0	0.8	1.0	0.7-1.3
尿酸	mg/dl	6.9	5.9	5.8	2.6-7.5
総コレステロール	mg/dl	235	198	204	150-220
遊離コレステロール	mg/dl	65	58	56	50-80
LDL-コレステロール	mg/dl	46	48	58	30-80
$\beta$ -リポ蛋白	mg/dl	489	451	452	150-500
中性脂肪	mg/dl	168	129	110	35-150
遊離脂肪酸	mEq/l	0.59	0.48	0.48	0.10-0.85
TTT		1.8	1.7	1.5	4.0以下
ZTT		4.2	3.9	4.3	2.0-12.0
ビリルビン(総)	mg/dl	0.6	0.5	0.7	0.2-1.1
ビリルビン(直)	mg/dl	0.3	0.2	0.2	0.4以下
GOT	IU/l	38	35	32	10-40
GPT	IU/l	29	23	21	5-45
ALP	IU/l	142	125	118	50-250
LAP	IU/l	49	48	58	30-70
LDH	IU/l	345	335	328	208-442
γ-GTP	IU/ml	8.10	7.58	6.81	3.57-10.41
γ-GTP	IU/l	28	33	27	50以下
CPK	IU/l	156	128	132	40-210
アミラーゼ	IU/l	98	95	91	60-185
アミラーゼ(尿)	IU/h	186	156	178	250以下
血粘度	mg/dl	89	92	93	60-110
C反応性タンパク		—	—	—	(—)

【表7】

8名の血算の平均値

検査項目	単位	服用処置前	服用処置後		基準値
			1ヶ月後	3ヶ月後	
白血球数	$10^4/\mu\text{l}$	4.3	4.8	6.9	3.9-9.8
赤血球数	$10^7/\mu\text{l}$	5.02	4.47	5.10	4.27-5.70
血色素量	g/dl	14.3	14.8	14.9	13.5-17.6
ヘマトクリット値	%	46.9	43.7	47.9	39.8-51.8
MCV	f1	96	92	91	83-102
MCH	pg	31.5	32.1	30.7	28.0-34.6
MCHC	%	34.1	33.8	34.7	31.6-36.6
血小板数	$10^5/\mu\text{l}$	19.9	21.7	21.7	13.0-36.9
全血比重		1.059	1.062	1.061	1.055-1.064
好塩基球	%	0.2	0.1	0.1	0.0-3.0
好酸球	%	1.8	2.8	2.1	0.0-10.0
好中球	%	58.7	51.8	53.4	35.0-73.0
リンパ球	%	24.8	32.1	28.7	20.0-51.0
単球	%	7.1	9.2	11.1	2.0-12.0

【表8】

8名の免疫学的検査の平均値

検査項目	単位	服用処置前	服用処置後		基準値
			1ヶ月後	3ヶ月後	
T-細胞	%	63.4	70.8	76.4	59.5-87.9
B-細胞	%	7.2	10.9	6.9	6.3-19.6
B-細胞 $\kappa$	%	8.3	9.1	9.0	1.5-9.9
B-細胞 $\lambda$	%	4.9	5.2	6.2	1.3-9.3
CD4	%	39.2	42.1	43.8	25.0-56.0
CD8	%	32.6	27.3	26.7	17.0-44.0
CD4/CD8		1.20	1.54	1.64	0.6-2.9
NK-細胞	%	18.2	22.9	24.6	10.0-25.0

【0012】上記の結果から明らかなように、ヒメマツタケ抽出液の飲用により、免疫能を指標するT細胞、NK細胞のレベルが上昇していることが認められる。ヒメマツタケ抽出液は免疫能を亢進することにより、神経細胞死を抑制する機能があることが推察される。また、ヒメマツタケ抽出液の引用による副作用は認められなかった。

【0013】5. 4血管結紮法誘導脳虚血モデルラットに対するヒメマツタケ抽出液の薬理試験  
ヒメマツタケ抽出液の痴呆改善作用、特に脳血管性痴呆に対する有効性を確認するために、8方向放射状迷路課題に対する4血管結紮法脳虚血モデルラットを用いた試験を行った。

#### (1) 8方向放射状迷路課題

脳の高次機能である学習・記憶を定量的に観察する方法として、ラットの空間認知記憶を測定することができる8方向放射状迷路を用いた。本装置は、中心に8角形のプラットフォーム、そこから8方向にのびたアームがあり、その先端には1個の餌が隠してある。ラットを中心のプラットフォームに置くと、ラットは餌を求めて各アームに進入し餌を獲得する。訓練の最初は記憶が成立していないために、8個の餌を全て取り終えるまでに、餌を獲得し終わったアームに進入する誤りを犯す。しかし、毎日1回約10分間の訓練をすると、しだいに餌を獲得したアームには進入しなくなる。すなわち、最小回数8回のアーム進入によって、全ての餌を獲得するようになる。これはラットが空間認知を手がかりに8方向のアームの先端に餌があるというルールを記憶する参照記憶（長期記憶に相当）と8個の餌を全て取り終えるまでの間、残りの餌のあるアームを覚えておく作業記憶（短期記憶に相当）を保持していることを意味する。通常、参照記憶は1ヶ月以上保持され、作業記憶は1時間が保持の限界である。

【0014】上記の空間認知記憶を獲得したラットに、

一時的な脳虚血状態を施すと、獲得された空間認知記憶が障害され、空間認知記憶獲得訓練の最初と同じような誤りを犯すようになる。これらに任意の薬剤を投与し空間認知記憶の障害抑制・改善率をスコアー化し成績を比較することによって薬剤の有効性を確認する。

【0015】(2) 虚血モデル(4VO)ラットの作成  
脳神経は常時多くのエネルギーを消費しているにもかかわらず、他の臓器とは異なりエネルギー源の貯蔵はほとんどなく、グルコースと酸素はすべて血流から供給されている。したがって脳血管障害により脳血流が分断されると数分で脳波や神経活動は停止し、この状態が持続すると神経活動に不可逆的变化が生じる。特に海馬CA1領域の錐体細胞、線条体の中・小型細胞、大脳皮質の3, 5層錐体細胞などでは、短時間の虚血の後に血流が再開されエネルギーが回復しても、不可逆的变化は進行し、数日後に細胞死が発現することから遅発性細胞死と呼ばれている。このような細胞死は脳血管性痴呆の中核症状の原因である脳の高次機能障害と密接なつながりがあるものと考えられている。脳虚血を実験的に再現する方法として、パルシネリらが考案した4血管結紮法(4VOモデル)を採用した。すなわち、ラットの椎骨動脈を焼灼した後、行動上に変化の無いことを確認し、翌日無麻酔下で総頸動脈を結紮し10分間虚血処置24時間後に誘発される空間認知記憶障害を8方向放射状迷路課題を用いて測定した。

【0016】(3) ヒメマツタケ抽出液の調整および投与方法

ヒメマツタケをサンプルミルで粉碎、16メッシュのふるいを通した粉末10グラムを600mlの熱水(80℃)中で1時間抽出した。得られた抽出液を16.7mg/kg/日で体重換算し、1日の投与量とした。投与は経口ゾンデを用いた。対照群については、同量の蒸留水を、同じく経口ゾンデを用いて投与した。投与は空間認知記憶獲得訓練開始と同時にこない、21日目の

虚血操作まで毎日1回投与した。

【0017】(4) 試験方法および評価法

試験は図4に示されるスケジュールに基づいて行った。即ち、8方向放射状迷路課題における空間認知記憶獲得訓練開始から19日目に4血管結紮法の手術を施した。そして、20日目に手術によって空間認知記憶が障害されていないことを確認する試験を行った。21日目に10分間の虚血を行い、22日目に再生試行試験を行った。再生試行試験の評価方法は、最初の8回選択のうち餌を獲得した場合を正選択(CC)とし、一度餌を獲得したアームに再度進入した場合を誤選択(ES)とし、全て

の餌を取り終えるまでの正選択と誤選択の回数を測定した。また正選択数が7かつ誤選択数が1以下を示した場合を著効、正選択が7かつ誤選択数が2または3を示した場合を有効、および正選択数が6以下あるいは誤選択数が4以上を示した場合を無効の3段階に分けて改善率を計算した。

【0018】(5) 実験結果

実験結果を表9及び表10に示す。表9は対象群の成績を示し、表10は投与群の成績を示す。

【表9】

対照(蒸留水)群

動物番号	正選択数	誤選択数	改善効果
970912 G-1	6	4	無効
970912 G-3	6	16	無効
970912 G-5	6	8	無効
970912 G-6	8	13	無効
970912 B-2	6	4	無効
970912 B-3	6	2	無効
970912 B-8	5	15	無効
例数	7	7	
平均	5.86	8.86	
標準誤差	0.14	2.19	

【表10】

ヒメマツタケ慢性投与(21日間)群

動物番号	正選択数	誤選択数	改善効果
970912 R-3	6	5	無効
970912 R-5	6	2	無効
970912 R-6	6	8	無効
970912 S-2	7	1	著効
970912 S-4	7	1	著効
970912 S-5	6	4	無効
970912 S-7	7	1	著効
970912 S-8	8	0	著効
例数	8	8	
平均	6.63	2.75	
標準誤差	0.26	0.96	

【0019】図5に、脳虚血24時間後の再生試行試験における正選択数、誤選択数の平均値を示す。対照群では正選択数が $5.86 \pm 0.14$  (平均値 $\pm$ 標準誤差)、誤選択数が $8.86 \pm 2.19$ であった。一方、ヒメマツタケ投与群の正選択数は $6.63 \pm 0.26$ 、誤選択数が $2.75 \pm 0.96$ であった。両群を比較するとヒメマツタケ投与群は正選択数において統計的に有意な差をもって増加が認められ、誤選択数において統計的に有意な差をもって減少が認められた。また、21日間にわたるヒメマツタケの慢性投与により、脳虚血性空

間認知記憶障害が改善された実験動物は8匹中4匹(50%)で、そのすべてが著明な回復(著効)を呈した。

【0020】本研究の記憶障害モデル動物は、脳への主要な血流が遮断された結果、獲得された空間認知記憶が障害される。本記憶障害は、脳循環障害にともなうエネルギー代謝異常(脳内グルコース取り込み量低下およびアシドーシスの進行)により脳機能障害(脳内アセチルコリン作動性神経系、ノルエピネフリン作動性神経系、セロトニン作動性神経系の活性低下)が惹起され、脳血流が再開してもなお脳細胞死が進行するという脳器質障

害であることが証明されている。ヒメマツタケによる痴呆の中核症状改善効果は、脳循環代謝改善作用、すなわち脳エネルギー代謝賦活作用、脳細胞保護作用、脳神経伝達系改善作用および免疫賦活作用によるものと思われる。

#### 【0021】

【発明の効果】以上の説明から明かなように、本発明によれば、痴呆の中核症状を有効に改善するとともに、副作用のない痴呆改善薬が提供される。

#### 【図面の簡単な説明】

【図1】ヒメマツタケの子実体のアイソザイムパターンを示す図である。

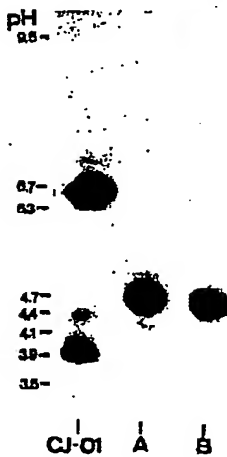
【図2】メチル化アルジトルアセテートのガスクロマトグラムを示す図である。

【図3】 $^1\text{H}$ -NMRスペクトルを示す図である。

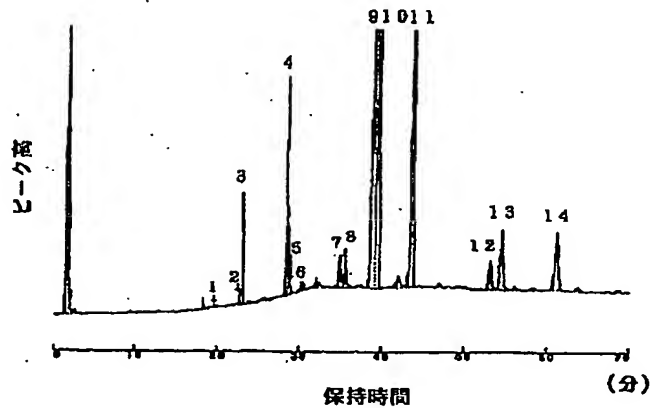
【図4】8方向放射状迷路課題の実験スケジュールを示す図である。

【図5】投与群と対照群の正選択数と誤選択数の平均値を示すグラフである。

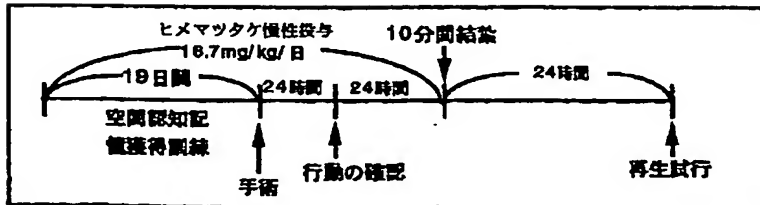
【図1】



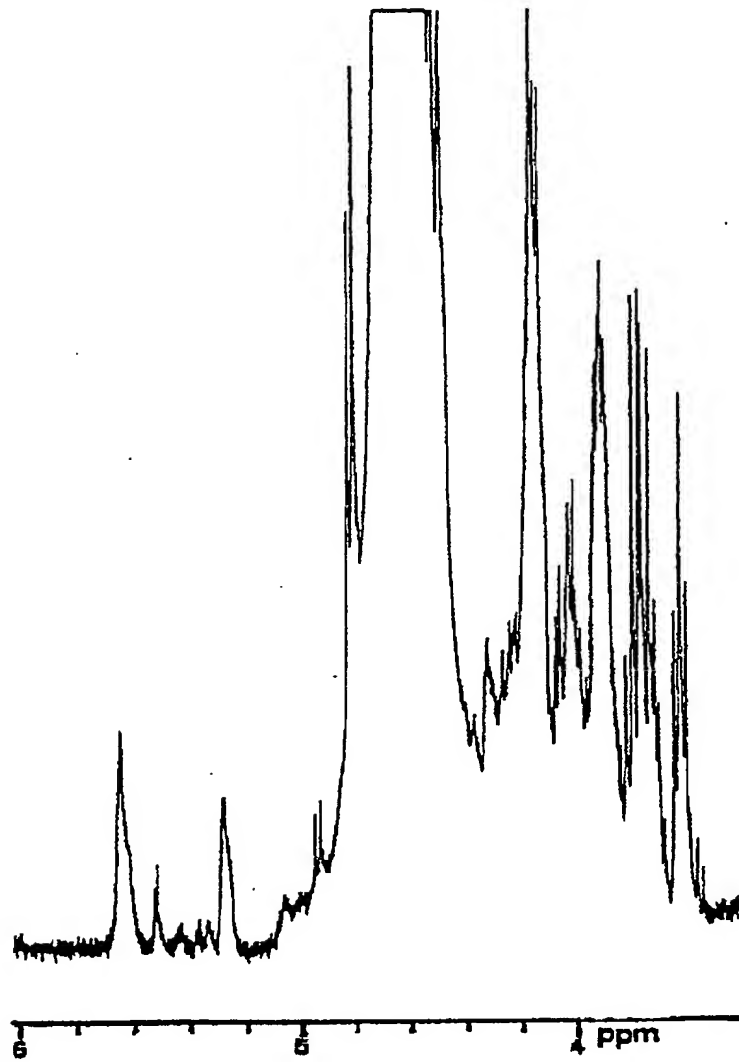
【図2】



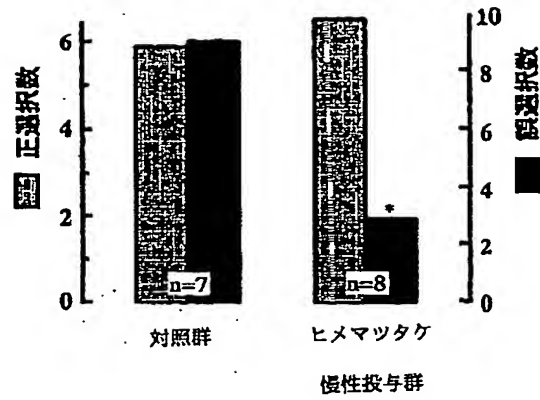
【図4】



【図3】



【図 5】



## フロントページの続き

(72) 発明者 藤原 道弘  
福岡県福岡市中央区梅光園 2-17-14  
(72) 発明者 桧垣 宮都  
神奈川県川崎市宮前区犬蔵 2-5-36  
(72) 発明者 渡辺 泰雄  
東京都練馬区中村南 2-12-3

(72) 発明者 大神 祐輔  
福岡県福岡市南区大平寺 2-23-15-307  
(72) 発明者 江口 文陽  
群馬県高崎市倉賀野町1884-1-A103  
(72) 発明者 吉本 博明  
熊本県人吉市大野町4556-266

Page Blank (uspto)